

BEST AVAILABLE COPY



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



REC'D 24 NOV 2004
WIPO PCT

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301709 , que tiene fecha de presentación en este Organismo 21 de Julio de 2003

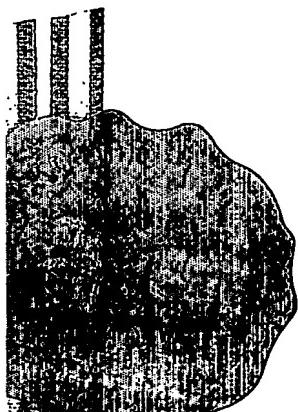
Madrid, 10 de Noviembre de 2004

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica

P.D.

C. G.
CARLOS GARCÍA NEGRETE





MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

P200301709

EXPTO DE PAGO DE TASAS

(art. 53 de la Ley Orgánica
11/1986 de Reforma Universitaria)

PATENTE DE INVENCIÓN

MODELO DE UTILIDAD

(1) MODALIDAD:

PATENTE DE INVENCIÓN

(2) TIPO DE SOLICITUD:

- ADICIÓN A LA PATENTE
- SOLICITUD DIVISIONAL
- CAMBIO DE MODALIDAD
- TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
- PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD

Nº SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

UNIVERSIDADES DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

NOMBRE

NACIONALIDAD
Española

CÓDIGO PAÍS
ES

DNI/CIF
Q1518001A

CNAE
803

PYME
4

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO Edificio CACTUS – CITT - Campus sur

LOCALIDAD Santiago de Compostela

PROVINCIA A Coruña

PAÍS RESIDENCIA España

NACIONALIDAD Española

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARIA GENERAL
REPROGRAFIA
Parlamá, 1 - Madrid 28071
TELÉFONO 981 547050
FAX 981 547077
CÓRREO ELECTRÓNICO cittfci@usc.es
CÓDIGO POSTAL 15782 Fernando
CÓDIGO PAÍS ES
CÓDIGO PAÍS ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

González Bello
Castedo Expósito

NOMBRE

Concepción

Luis

NACIONALIDAD

Española

Española

CÓDIGO PAÍS

ES

ES

(8)

EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

INVENC. LABORAL

CONTRATO

SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:

Procedimiento de obtención de inhibidores del enzima deshidroquinasa tipo II y de sus precursores.

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

SI

NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162 LEY 11/86 DE PATENTES

(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

- | | |
|--|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: | <input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN |
| <input checked="" type="checkbox"/> Nº DE REIVINDICACIONES: | <input type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD |
| <input type="checkbox"/> DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS: | <input type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA |
| <input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS: | <input type="checkbox"/> PRUEBAS DE LOS DIBUJOS |
| <input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN | <input type="checkbox"/> CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN |
| <input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD | <input type="checkbox"/> OTROS: |
| <input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD | |

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



01/23



(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

P 200301700

(21) NÚMERO DE SOLICITUD

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

24.02.2003

(62) PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(71) SOLICITANTE (S)

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

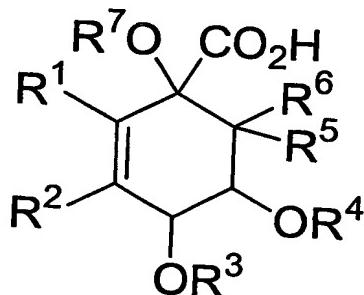
DOMICILIO Edificio CACTUS - CITT - Campus sur
E-15782 - Santiago de Compostela

NACIONALIDAD Española

(72) INVENTOR (ES) Concepción González Bello; Luis Castedo Expósito.

(51) Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)



(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN

Procedimiento de obtención de inhibidores del enzima deshidroquinasa tipo II y de sus precursores.

(57) RESUMEN

Procedimiento de obtención de inhibidores del enzima deshidroquinasa tipo II y sus precursores a partir del ácido (-)-quínico. Los compuestos descritos poseen estructura carboxiciclohexénica. Se describe el procedimiento de preparación de los compuestos y su aplicación como composiciones con propiedades farmacológicas y herbicidas de interés.



(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

P 200301709 NÚMERO DE SOLICITUD

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

(62) PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

(71) SOLICITANTE (S)

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

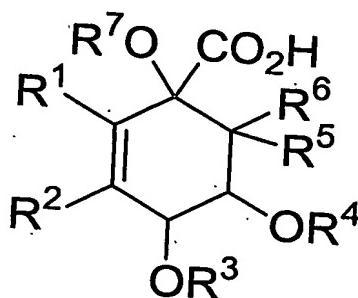
DOMICILIO Edificio CACTUS - CITT - Campus sur
E-15782 - Santiago de Compostela

NACIONALIDAD Española

(72) INVENTOR (ES) Concepción González Bello; Luis Castedo Expósito.

(51) Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)



(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN

Procedimiento de obtención de inhibidores del enzima deshidroquinasa tipo II y de sus precursores.

(57) RESUMEN

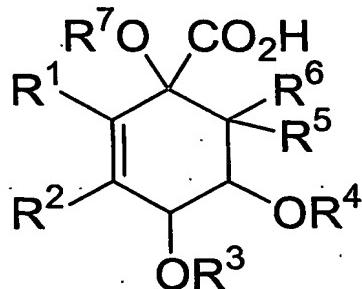
Procedimiento de obtención de inhibidores del enzima deshidroquinasa tipo II y sus precursores a partir del ácido (-)-quínico. Los compuestos descritos poseen estructura carboxiciclohexénica. Se describe el procedimiento de preparación de los compuestos y su aplicación como composiciones con propiedades farmacológicas y herbicidas de interés.

2
DESCRIPCIÓN

Procedimiento de obtención de inhibidores del enzima deshidroquinasa tipo II y de sus precursores.

La presente invención se refiere al procedimiento de obtención de inhibidores del 5 enzima deshidroquinasa tipo II, que poseen una estructura carboxiciclohexénica; y a la obtención de los intermedios precursores de dichos inhibidores. Los compuestos son preparados a partir del ácido (-)-quínico.

Los inhibidores presentan la siguiente fórmula:



10

donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 pueden ser hidrógeno, alquiloxi o alquílico con cadenas de C1-C10, o cualquier compuesto aromático, o un grupo benciloxi en el que el anillo aromático puede estar sustituido por uno o varios sustituyentes escogidos entre grupos halógeno, nitro, 15 guanidinio, azido, ciano, fosfato, amino, carboxi, amida, tiol, tioéster, alcoholes, alcoxí o alquilo con cadenas de C1-C10.

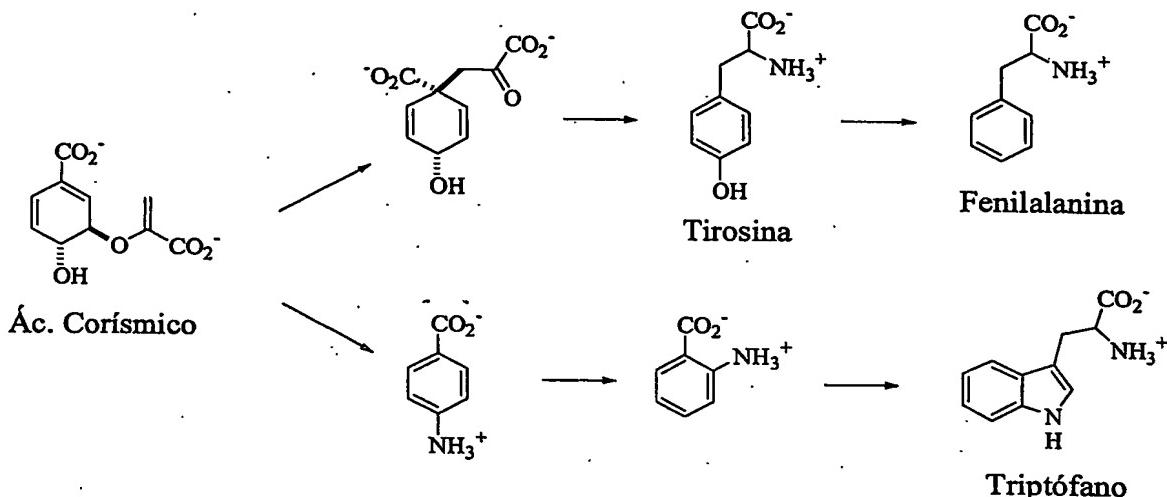
En el sector de la agricultura, el crecimiento de hierbas indeseables junto con los cultivos origina importantes problemas, como son la disminución de la producción y de la calidad, dificultades del laboreo y recolección, y la necesidad de mano de obra o de 20 plaguicidas para su eliminación. Por ello, las hierbas indeseables limitan la producción agrícola y repercuten considerablemente sobre su economía. Se estima que la disminución de la producción originada por el desarrollo de malas hierbas es de un 15-20% del valor total de los cultivos, debiéndose principalmente a la competencia de las hierbas con las plantas útiles por el consumo de elementos nutritivos, agua y luz. Por todo ello, el uso de herbicidas se ha 25 impuesto como una de las operaciones necesarias para conseguir cosechas estables de alto rendimiento. Actualmente el tratamiento con herbicidas ha alcanzado tal extensión, que ha dado lugar a una rama de la industria química de una gran importancia.

Es necesario descubrir nuevos herbicidas con el máximo de selectividad, de modo que ataquen preferentemente a las malas hierbas, afectando al mínimo las cultivadas. La 30 selectividad se logra a menudo mediante productos químicos que interfieren en rutas

biogenéticas presentes en las malas hierbas. Así, existen herbicidas que interfieren en la biosíntesis de proteínas, aminoácidos aromáticos, lípidos o carotenoides.

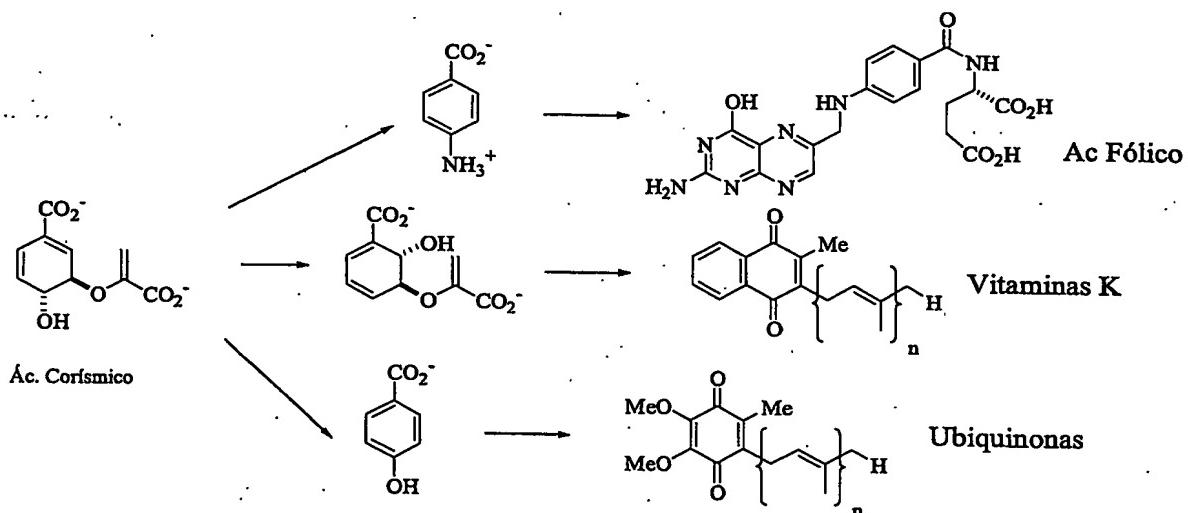
El ácido corísmico es un intermedio clave en la biosíntesis de los aminoácidos aromáticos tirosina, fenilalanina y triptófano.

5



10

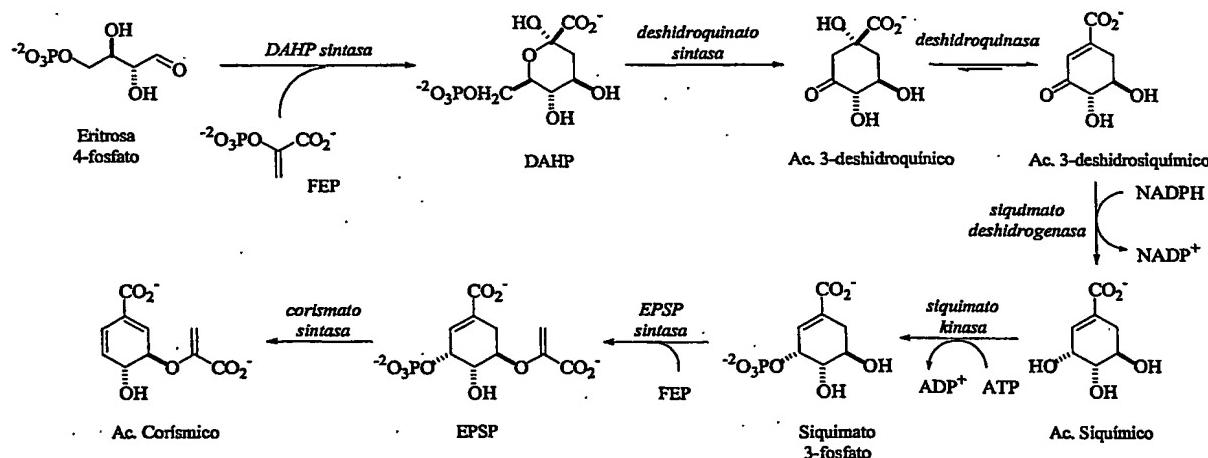
El ácido corísmico también es un intermedio clave en la biosíntesis de otros productos biológicamente importantes tales como: *p*-aminobenzoato, el ácido fólico, *p*-hidroxibenzoato y ciertas vitaminas.



15

A su vez el ácido corísmico se biosintetiza mediante una serie de reacciones químicas conocidas con el nombre de la ruta del ácido siquímico (para una revisión sobre este tema véase (a) Abell, C. *Enzymology and Molecular Biology of the Shikimate Pathway; Comprehensive Natural Products Chemistry*, Sankawa, U.; Pergamon, Elsevier Science Ltd. Oxford, 1999, Vol 1, pág. 573. (b) Haslam, E. *Shikimic Acid: Metabolism and Metabolites*,

John Wiley, Chichester, 1993). Esta ruta biosintética está presente en el metabolismo secundario de las plantas, los hongos y las bacterias, pero no en los animales (Hawkins, A. R. *CRC Crit. Rev. Biochem.* 1990, 25, 307), por lo que se considera una fuente muy importante para el desarrollo de nuevos herbicidas, fungicidas o antibióticos capaces de bloquear selectivamente determinadas transformaciones enzimáticas de esta vía biosintética (véase: (a) Jaworski, E. G. *Food. Chem.* 1972, 20, 1195. (b) Baillie, A. C.; Corbett, J. R.; Dowsett, J. R.; McCloskey, P. *Pestic. Sci.* 1972, 3, 113. (c) Kishore, G. M.; Shah, D. M. *Annun. Rev. Biochem.* 1988, 57, 627). Téngase en cuenta que un herbicida que actúe sobre una ruta metabólica presente en plantas, pero no en animales, es de esperar que presente una toxicidad mínima en humanos. El mejor herbicida que se produce mundialmente en la actualidad, el Glifosato, actúa precisamente inhibiendo el sexto enzima de la ruta del ácido siquímico (EPSP sintasa) con una magnífica constante de inhibición de aproximadamente 1 μM (véase: (a) Steinrucken, H. C.; Amerhein, N. *Eur. J. Biochem.* 1984, 143, 351. (b) Steinrucken, H. C.; Amerhein, N. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1980, 94, 1207). El glifosato forma un complejo con el enzima y el siquimato 3-fosfato que inhibe la actividad enzimática y que se considera responsable de su actividad herbicida. El glifosato es el componente activo de los herbicidas Roundup y Tumbleweed utilizados ampliamente como herbicidas selectivos post-emergentes de baja toxicidad.



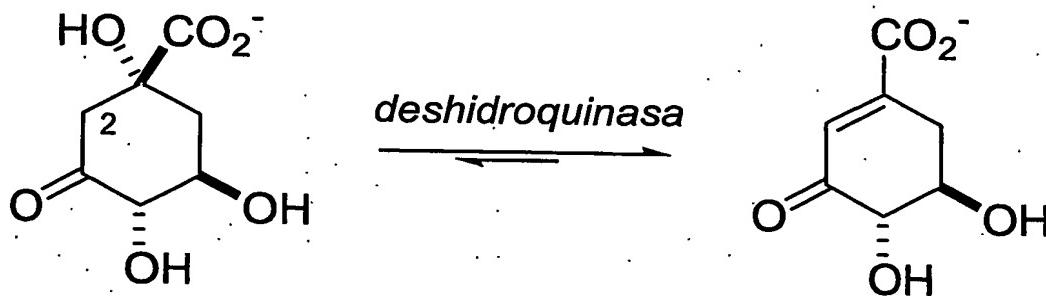
20

Es importante destacar además que recientemente Roberts y colaboradores (*Nature* 1998, 393, 801) demostraron la sorprendente presencia de estos enzimas de la ruta del ácido siquímico en ciertos parásitos animales del *Phylum apicomplexa*, como el *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum* (malaria) y *Cryptosporidium parvum*. Por tanto los herbicidas inhibidores de la ruta del ácido siquímico pueden ser eficaces contra estos organismos. De hecho, se ha demostrado que el glifosato es eficaz contra la malaria (véase: (a) McFadden, G.

I.; Keith, M. E.; Monholland, J. M.; Lang-Unasch, N. *Nature* 1996, 381, 482. (b) Fichera, M. E.; Roos, D. S. *Nature* 1997, 390, 407). Esta enfermedad, junto con el sida y la tuberculosis, forman según la Organización Mundial de la Salud el trío de enfermedades infecciosas más mortíferas para la humanidad hoy en día. Por tanto existe la posibilidad que compuestos con propiedades herbicidas podrían tener además actividad antimalárica.

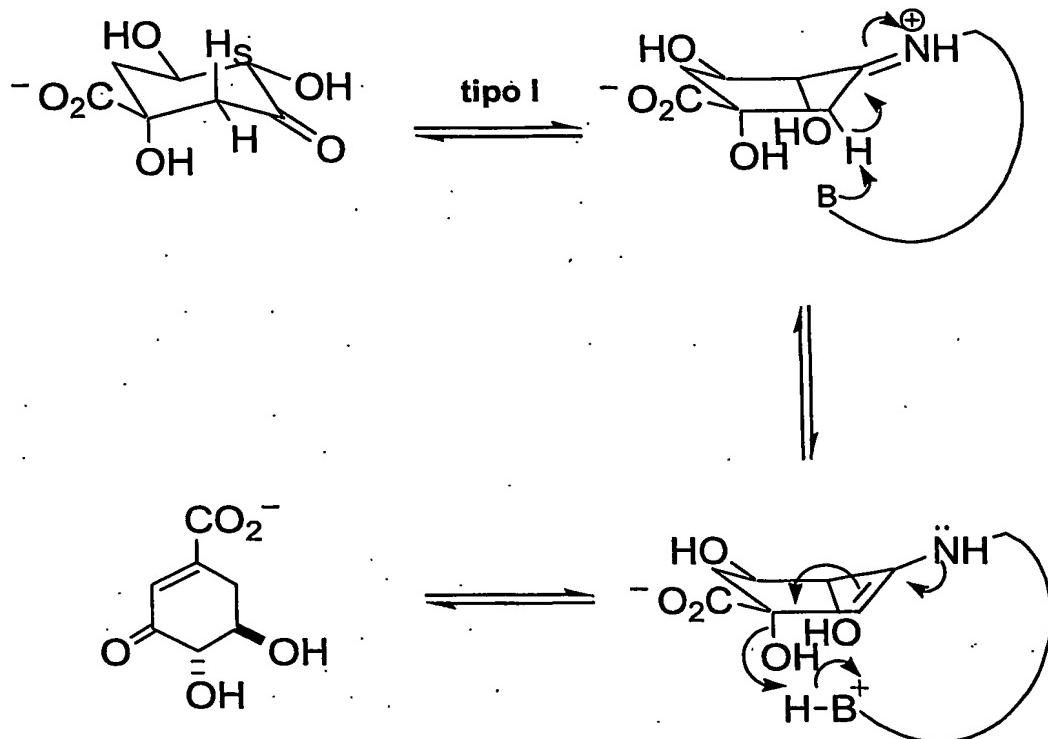
Existe por tanto la posibilidad de que se puedan obtener compuestos con un amplio espectro de actividad. Su gran interés radica en que se puedan utilizar en el tratamiento de enfermedades provocadas por varios agentes patógenos, que infecten simultáneamente a un mismo ser vivo.

10 Se puede lograr un herbicida selectivo y eficaz inhibiendo alguno de los enzimas presentes en la ruta del ácido siquímico. Nuestro interés se centra en el tercer enzima de esta ruta biosintética, la deshidroquinasa (3-deshidroquinato deshidratasa, EC 4.2.1.10), que cataliza la deshidratación del ácido 3-deshidroquínico a ácido 3-deshidrosiquímico. Se conocen dos tipos de deshidroquinasas, denominadas tipo I y tipo II, debido a sus diferentes propiedades biofísicas y a la distinta secuencia de aminoácidos que poseen (véase Hawkins, A. R. *Curr. Genet.* 1987, 11, 491). Ambas catalizan la misma transformación, pero mediante diferentes mecanismos y con opuesta esteroquímica (véase Kleanthous, C.; Davis, K.; Kelly, S. M.; Cooper, A.; Harding, S. E.; Price, N. C.; Hawkins, A. R.; Coggins, J. R. *Biochem. J.* 1992, 282, 687). Las deshidroquinasas tipo II, que proceden de diferentes fuentes (*Mycobacterium tuberculosis*, *Streptomyces coelicolor* y *Aspergillus nidulans*), son dodecaméricas (12-16 KDa) y térmicamente estables, mientras que los enzimas tipo I son diméricos (27 KDa) y sensibles a la temperatura.



El enzima más estudiado es la deshidroquinasa tipo I procedente de *Escherichia coli* (véase Chauduri, C.; Dukan, K.; Graham, L. D.; Coggins, J. R. *Biochem. J.* 1990, 275, 1). Coggins y colaboradores (*J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 9416; *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 25827) demostraron que su mecanismo de acción transcurre a través de la formación de una base de Schiff entre el grupo cetona y un resto de Lisina en el centro activo (Lys170). Supone la pérdida del hidrógeno *pro-R* en C-2, correspondiendo globalmente a una eliminación en *sin*

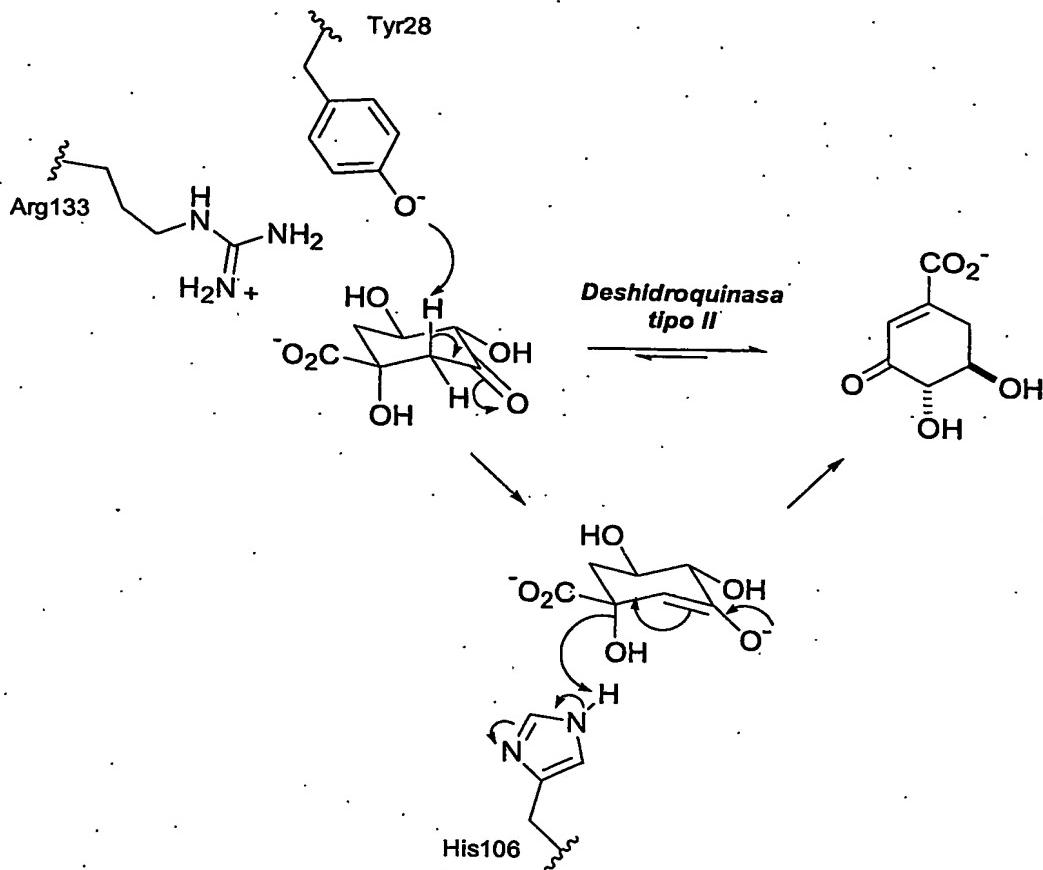
de agua (véase: (a) Hanson, K. R.; Rose, I. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1963, 50, 981. (b) Smith, B. W.; Turner, M. J.; Haslam, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1970, 842. (c) Haslam, E.; Turner, M. J.; Sargent, D.; Thompson, R. S. *J. Chem. Soc. (C)* 1971, 1489).



5

Por el contrario, el enzima tipo II (véase: (a) Gourley, D. G.; Coggins, J. R.; Isaacs, N. W.; Moore, J. D.; Charles, I. G.; Hawkins, A. R. *J. Mol. Biol.* 1994, 241, 488. (b) Krell, T.; Pitt, A. R.; Coggins, J. R. *FEBS Lett.* 1995, 360, 93) cataliza la eliminación en *anti* de agua con la pérdida del hidrógeno más ácido, el *pro-S* (véase: (a) Shneier, A.; Harris, J.; Kleanthous, C.; Coggins, J. R.; Hawkins, A. R.; Abell, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1993, 3, 1399. (b) Harris, J.; Kleanthous, C.; Coggins, J. R.; Hawkins, A. R.; Abell, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1993, 13, 1080). Abell y colaboradores propusieron que la reacción transcurre a través de un mecanismo E1CB, a través de un enolato intermedio (*Biochem. J.* 1996, 319, 333).

Recientemente Lapthorn y colaboradores (*Structure* 2002, 10, 493) han podido resolver la estructura cristalina de la deshidroquinasa tipo II procedente de *Streptomyces coelicolor*. Esta estructura de rayos X ha permitido definir claramente tanto la posición como la estructura del centro activo. Y lo que es más importante, ha aclarado tanto el papel que juegan los aminoácidos del centro activo así como confirmar el mecanismo enólico previamente propuesto por Abell.

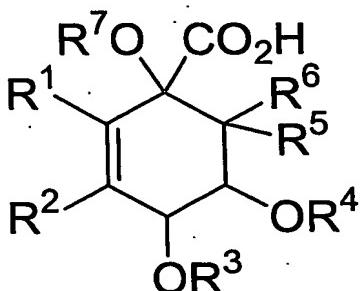


Lapthorn y colaboradores proponen que la Tyr28 actúa como base en la primera etapa de
 5 abstracción del protón axial en alfa a la cetona. Destacar que este residuo de Tyr se encuentra desprotonado debido al entorno básico donde se encuentra y del que es responsable la Arg113. Después de la desprotonación, proponen que el sustrato forma un enolato intermedio. Y aunque si bien no existe ningún residuo suficientemente próximo como para estabilizar la carga negativa, en su lugar una molécula de agua se sitúa correctamente a 2.8 Å de este grupo
 10 coordinada con el grupo amida de la Asn16, el carbonilo de la Pro15 y el nitrógeno de la Ala82. Finalmente se produce la eliminación de agua, etapa catalizada por la His106 que actúa como donadora de protones y además el carbonilo de la Asn79 actúa como acceptor de protones favoreciendo la eliminación final de agua.

En la presente invención describimos una clase de compuestos que se caracterizan por tener un anillo de seis miembros con un doble enlace entre las posiciones 5 y 6 y un grupo carboxílico en la posición 1. Son objetivos de esta invención compuestos con la estructura básica antes mencionada en la que los grupos R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ pueden ser hidrógeno, alquiloxi o alquílico con cadenas de C1-C10, o cualquier compuesto aromático, o

un grupo benciloxi en el que el anillo aromático puede estar sustituido por uno o varios radicales, idénticos o distintos, elegidos entre grupos halógeno, alquilo polihalogénados, nitro, azido, amino, fosfato, carboxi, amida, tiol, tioester, guanidinio, tioéter, alcohol, alcoxi o alquilo con cadenas de C1-C10.

5

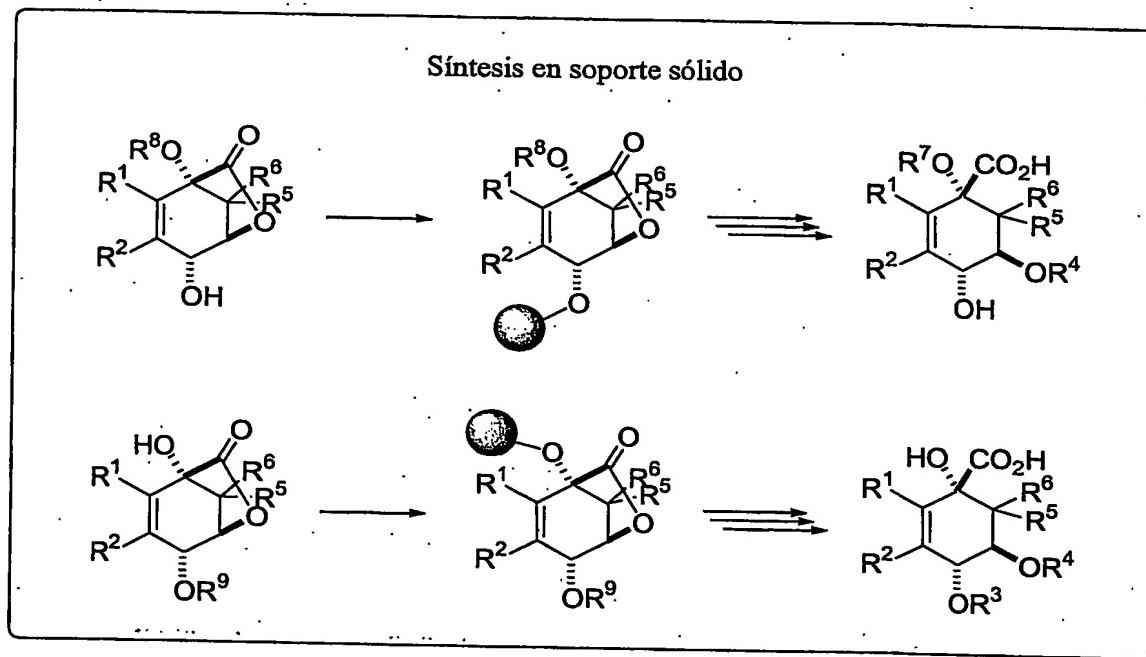


En todos ellos, los distintos sustituyentes son radicales del tipo: alquilo lineal o ramificado de 1-10 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 4 a 6 átomos de carbono, o bicicloalquílico de 7 a 10 átomos de carbono; estando sustituidos eventualmente estos radicales por uno o varios sustituyentes, idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxi, amino, tiol, azido, nitro, fosfato, alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, piperidinilo, morfolinilo, indol, furano, 15 piperazinilo-1 (eventualmente sustituido en -4 por un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o por un radical fenilalquilo, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono), cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo, ciano, nitro, carboxi, aloxicarbonilo, halógeno, amino o amida, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical fenilo, eventualmente sustituido por uno o varios 20 radicales, idénticos o distintos, elegidos entre los radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono halogenados o no, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o grupos halógenos, nitro, azido, fosfato, amino, ciano, carboxí, amida, tiol, tioester, guanidinio, tioéter, alcohol, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 miembros, 25 eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose que los radicales cicloalquilo, cicloalquenilo o bicicloalquilo pueden estar eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquílicos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono.

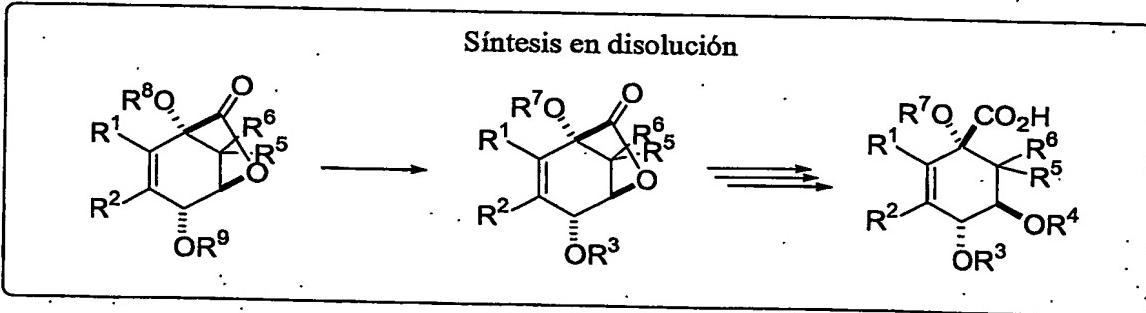
Son también objeto de la presente invención las propiedades herbicidas, farmacéuticas de 30 los compuestos mencionados anteriormente, incluyendo sus propiedades anticancerosas y

antibióticas. Por último se describe el procedimiento de obtención de dichos compuestos.

- El procedimiento de obtención está basado en la modificación química mediante transformaciones sencillas de un esqueleto básico, bien mediante química en disolución o mediante química en soporte sólido. Las etapas claves de estas transformaciones consisten en 5 la alquilación de los alcóxidos derivados de esos compuestos básicos, adecuadamente funcionalizados, bien en disolución o en soporte sólido con distintos electrófilos; la rotura de los compuestos de la resina para el caso de la síntesis en soporte sólido, y por último la reacción de hidrólisis que conduce a la obtención del grupo ácido.



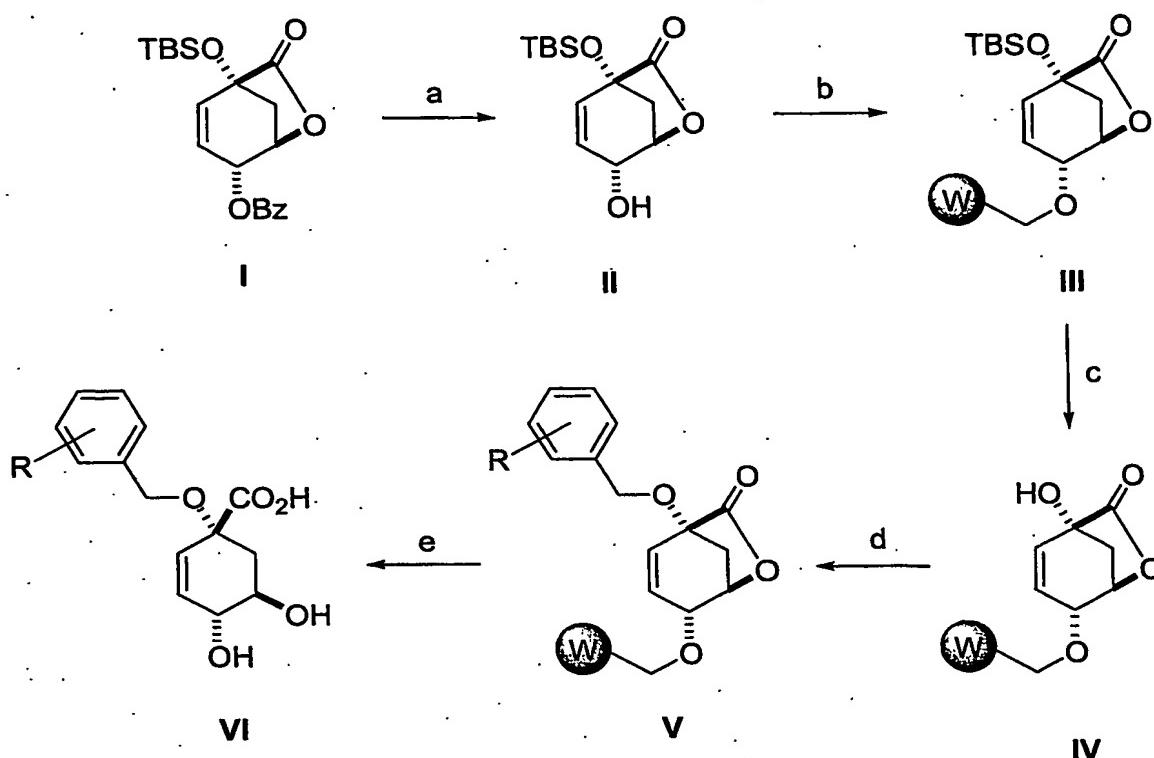
10



15 EJEMPLO 1

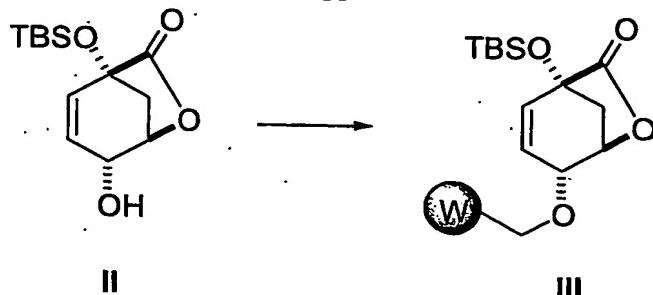
Los ácidos ciclohexénicos (VI) se prepararon siguiendo la mencionada estrategia sintética en fase sólida, y empleando como sustancias de partida la carbolactona I, la resina poliestirénica

BromoWang y el correspondiente bromuro de bencílico derivado.



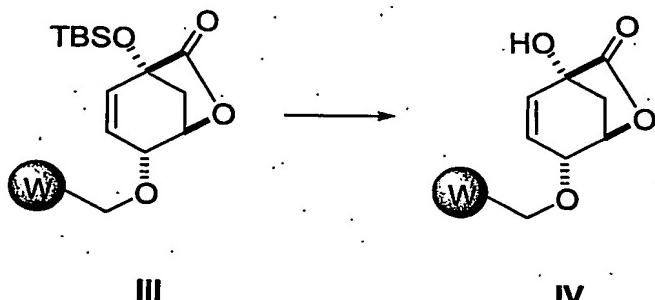
- 5 (a) K_2CO_3 , MeOH, 60 °C, 67%; (b) 1. HNa, DMF, 0 °C; 2. resina
 BromoWang, 15-corona-5, t.a.; (c) TBAF, THF, t.a.; (d) 1. HNa, DMF, 0
 °C; 2. R-fenil- CH_2Br , 15-corona-5, 40-80 °C; (e) 1. 50% TFA/DCM, 2.
 LiOH, THF, t.a., 3. Amberlita IR-120 (H^+).

10 Así, el tratamiento de la carbolactona I con carbonato potásico en metanol proporciona el alcohol alílico II (véase González, C.; Carballido, M.; Castedo, L. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 2248) que por tratamiento con hidruro sódico y posterior reacción con la resina poliestirénica bromoWang conduce al éter III. El tratamiento del éter III con fluoruro de tetrabutilamonio proporciona el alcohol terciario IV que por reacción con hidruro sódico y posterior reacción con los correspondientes bromuros bencílicos da lugar a los éteres V. Finalmente los ácidos deseados V se obtienen mediante un proceso en tres etapas que consiste en primer lugar la rotura del enlace con la resina por reacción con ácido trifluoroacético, hidrólisis básica de la lactona y finalmente tratamiento con una resina de intercambio iónico la Amberlita IR-120.

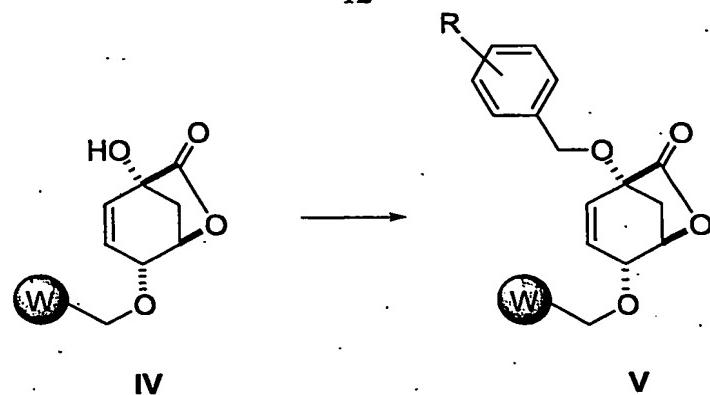


Preparación de la resina III. A una disolución del alcohol **II** (1.4 g, 5.18 mmol) en DMF seca (20 mL) enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón se añadió hidruro sódico (222 mg,

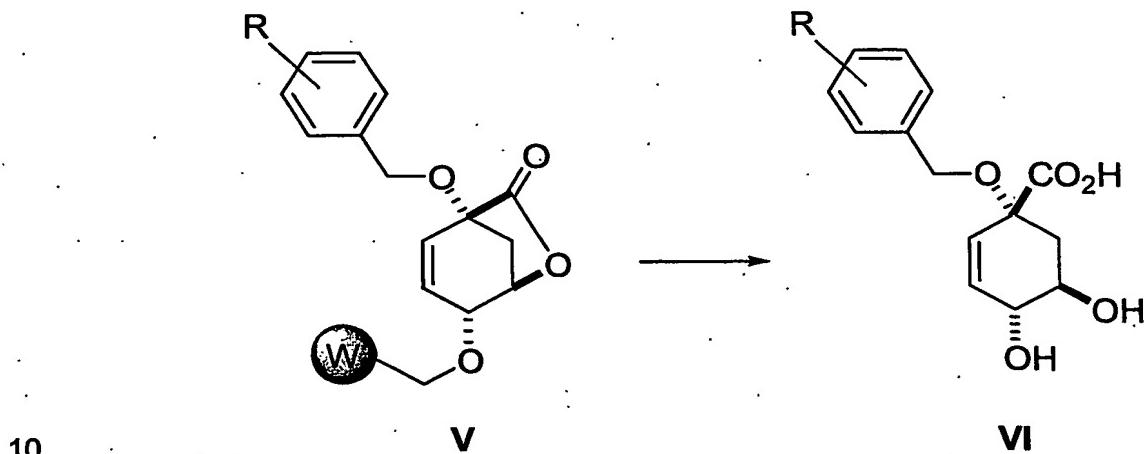
- 5 temperatura la suspensión resultante se añadió *vía cánula* a una suspensión de la resina poliestirénica BromoWang (1 g, ~1.6 mmol/g) en DMF seca (17 mL) enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de argón. A continuación se añadió éter 15-corona-5 (30 µL, 0.26 mmol) y la suspensión resultante se agitó suavemente, a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtró la resina y se lavó sucesivamente con DMF (3 x 15 mL), (3:1)
 10 DMF/agua (3 x 15 mL), THF (3 x 15 mL) y diclorometano (3 x 15 mL). Se obtuvo después de secar a vacío 1.02 g de la resina **III** en forma de granos amarillo pálido. IR (gel/cm⁻¹) 1797 y 1611; ¹³C-RMN (gel, 63 MHz, CDCl₃, δ) 128.5, 118.7, 114.7, 73.7, 71.2, 69.9, 64.8, 40.4, 37.7, 25.6 y -3.1.



- 15 **Preparación de la resina IV.** A una suspensión de la resina III (1 g, ~1 mmol) en THF seco (16 mL) a 0 °C y bajo atmósfera inerte se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1.4 mL, disolución comercial 1M en THF). La suspensión resultante se agitó suavemente durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró la resina y se lavó sucesivamente con THF (3 x 15 mL), (3:1) 5%HCl/THF (3 x 15 mL), THF (3 x 15 mL) y diclorometano (3 x 15 mL). Se obtuvieron 20 después de secar a vacío 0.9 g de la resina IV en forma de granos amarillo pálido. IR (gel/cm⁻¹) 3414, 1789 y 1609; ¹³C-RMN (gel, 63 MHz, CDCl₃, δ) 136.4, 129.5, 121.5, 115.3, 74.6, 71.1, 53.5 y 36.9.

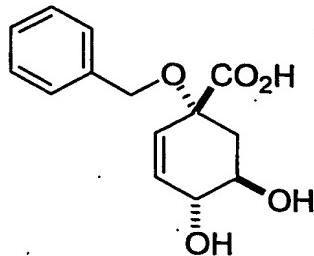


Procedimiento general de alquilación. Una suspensión de la resina IV en DMF seca (1 mL por cada 100 mg de resina) a 0 °C y bajo atmósfera inerte se trató con 6 equivalentes de hidruro sódico (suspensión comercial al 60% en aceite mineral). La suspensión resultante se agitó suavemente durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se añadieron 10 equivalentes del correspondiente bromuro bencílico, y 0.3 equivalentes de éter 15-corona-5. La suspensión resultante se calentó entre 40-80 °C durante 24 a 48 h. Se filtró la resina y se lavó con THF (x3), (3:1) 10%HCl/THF (x3), THF (x3) y diclorometano seco (x3) para dar lugar a la resina V.



Procedimiento general de rotura de los compuestos de la resina. La resina se trató a temperatura ambiente y durante 1 h con una mezcla al 50% de TFA/diclorometano (1 mL por cada 100 mg de resina). Se filtró la resina y se lavó con diclorometano (x3). El filtrado se concentró a presión reducida y se secó a vacío durante 15 min. El residuo obtenido se redissolvió en THF y se trató con 5 equivalentes de una disolución acuosa de hidróxido de litio 0.5 M. Después de 30 min se añadió agua miliQ y la fase acuosa se lavó con dietil éter (3x). El extracto acuoso se trató con Amberlita IR-120 (H^+) hasta pH 6. Se filtró la resina y se lavó con agua miliQ. El filtrado se liofilizó para dar lugar a un aceite incoloro o a una espuma, según el caso.

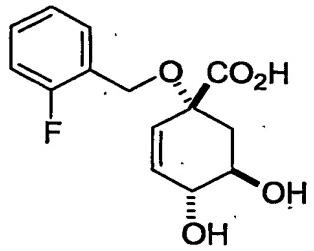
A continuación se indican los datos de algunos compuestos obtenidos usando este procedimiento:



VIa

Ácido (1*R*,3*R*,4*R*)-1-benciloxi-3,4-dihidroxyciclohex-5-en-1-carboxílico (VIa). $[\alpha]^{25}_D +15^\circ$

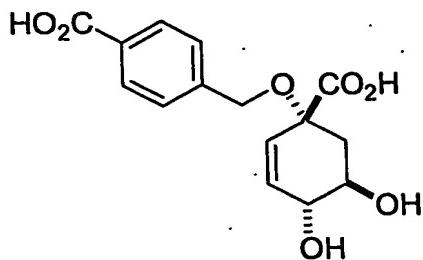
- 5 (c 0.7 en H₂O); ¹H-RMN (250 MHz, D₂O, δ) 7.31 (m, 5H), 5.93 (d, 1H, J 10.1), 5.82 (dd, 1H, J 10.1 y 1.8), 4.41 (s, 2H), 4.00 (dd, 1H, J 8.3 y 1.8), 3.77 (td, 1H, J 8.3, 11.9 y 3.5), 2.14 (dd, 1H, J 13.6 y 3.5) y 1.87 (t, 1H, J 13.6 y 11.9); ¹³C-RMN (100 MHz, D₂O, δ) 178.1, 137.9, 134.2, 128.8, 128.8, 128.4, 127.3, 80.8, 72.6, 69.5, 67.7 y 37.9; IR (KBr)/cm⁻¹ 3434, 1714 y 1578; EM-IQ⁺ (*m/z*) 247 (MH⁺-H₂O); HRMS calcd. para 10 C₁₄H₁₅O₄ (MH⁺): 247.0970, encontrado 247.0965.



VIb

Ácido (1*R*,3*R*,4*R*)-1-(2'-fluorobenciloxi)-3,4-dihidroxyciclohex-5-en-1-carboxílico (VIb).

- 15 $[\alpha]^{25}_D -5^\circ$ (c 0.7 en H₂O); ¹⁹F-RMN (282 MHz, D₂O, δ) -117.0 (dt, 1F, J 10.5 y 6.3); ¹H-RMN (250 MHz, D₂O, δ) 7.41-7.29 (m, 2H), 7.15-7.02 (m, 2H), 5.94 (d, 1H, J 10.1), 5.86 (dd, 1H, J 10.1 y 1.7), 4.50 (s, 2H), 4.02 (dt, 1H, J 8.2 y 1.7), 3.78 (ddd, 1H, J 12.1, 3.6 y 8.2), 2.18 (ddd, 1H, J 13.7, 3.6 y 1.4) y 1.90 (dd, 1H, J 13.7 y 12.1); ¹³C-RMN (63 MHz, D₂O, δ) 177.8, 161.2 (J 244), 135.0, 131.8 (J 4), 130.9 (J 8), 127.0, 124.6 (J 18), 124.7, 115.7 (J 21), 80.3, 72.7, 69.6, 61.6 (J 4) y 37.8 (CH₂); IR (KBr)/cm⁻¹ 3420, 1717 y 1589; EM-IQ⁺ (*m/z*) 265 (MH⁺-H₂O); HRMS calcd. para C₁₄H₁₄O₄F (MH⁺): 265.0876, encontrado 265.0876.



VIc

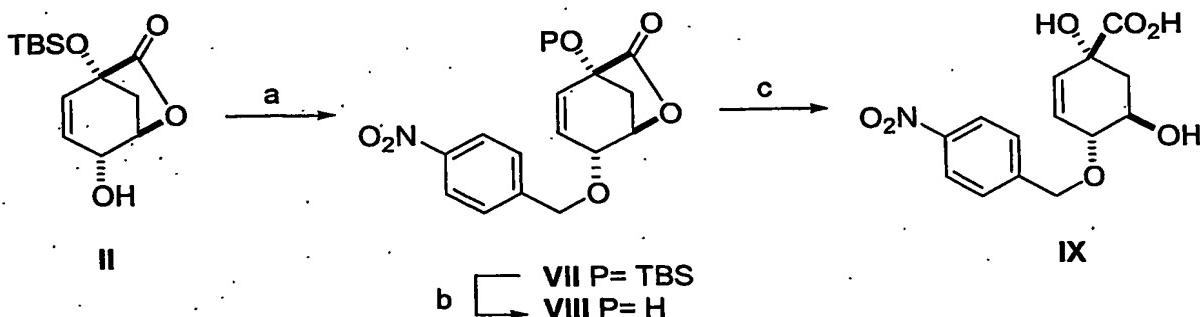
Ácido (1*R*,3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxi-1-(4'-carboxi)benciloxiciclohex-5-en-1-carboxílico (VIc).

P.f. 161-162 °C; $[\alpha]^{25}_D +16^\circ$ (c 1.3 en CH₃OH); ¹H-RMN (250 MHz, CD₃OD, δ) 7.94

- 5 (d, 2H, J 8.2), 7.45 (d, 2H, J 8.2), 6.01 (d, 1H, J 10.1), 5.87 (dd, 1H, J 10.1 y 1.9),
4.61 (d, 1H, J 11.8), 4.54 (d, 1H, J 11.8), 3.99-3.82 (m, 2H); 2.26 (dd, 1H, J 13.2 y
3.4) y 1.96 (dd, 1H, J 13.2 y 11.5); ¹³C-RMN (63 MHz, CD₃OD, δ) 177.0, 170.0,
145.6, 135.7, 130.6, 128.5, 128.2, 80.7, 74.1, 70.9, 67.5 y 30.8; IR (KBr)/cm⁻¹ 3444 y
1697; EM-IQ⁺ (*m/z*) 291 (MH⁺-H₂O); HRMS calcd. para C₁₅H₁₅O₆ (MH⁺):
- 10 291.0869, encontrado 291.0873.

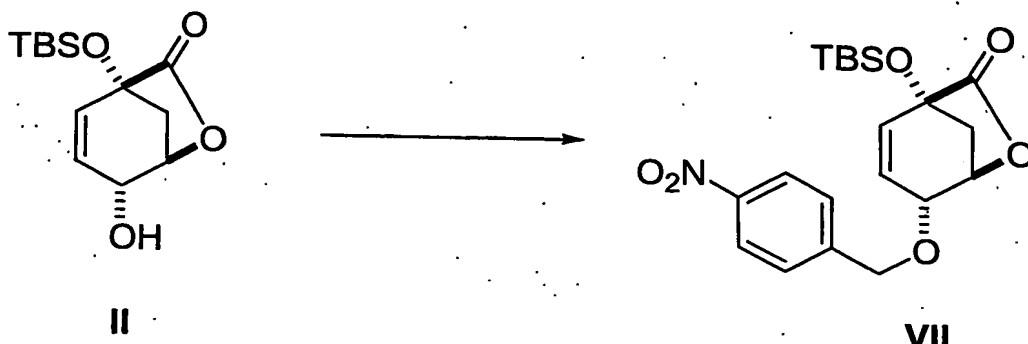
EJEMPLO 2

El ácido ciclohexénico (IX) se preparó siguiendo la mencionada estrategia sintética en disolución, empleando como sustancias de partida la hidroxicarbolactona II y el bromuro de 4-nitrobencilo. Así, el tratamiento del alcóxido sódico derivado de la hidroxilactona II con bromuro de 4-nitrobencilo proporciona el éter VII que por reacción con fluoruro de tetrabutilamonio da lugar al alcohol terciario VIII. Finalmente la hidrólisis básica de la lactona VIII y posterior tratamiento con la resina de intercambio iónico Amberlita IR-120 proporciona el compuesto deseado IX.



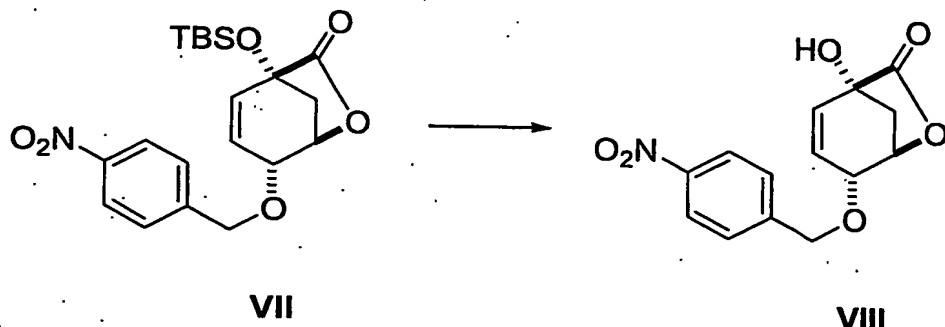
20

- (a) 1. HNa, DMF, 0 °C; 2. bromuro de 4-nitrobencilo,
Bu₄NI, 15-corona-5, 80 °C; (b) TBAF, THF, 0 °C; (c) 1.
LiOH, THF, t.a, 2. Amberlita IR-120 (H⁺).



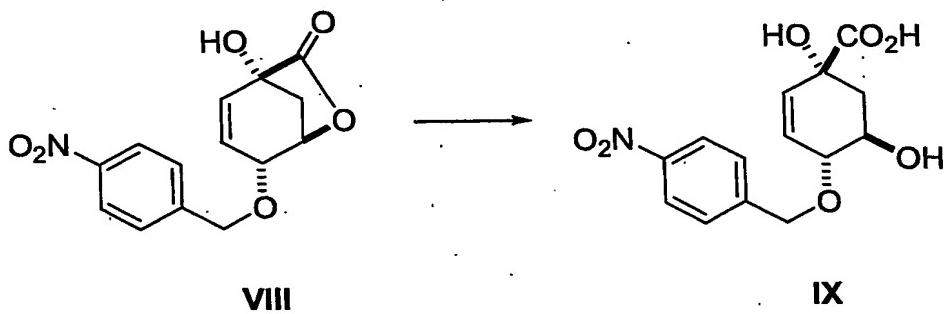
Preparación de la (*1R,3R,4R*)-1-(*tert*-butildimetilsiloxi)-4-(4'-nitrobenciloxi)ciclohex-5-en-1,3-carbolactona (VII). A una disolución del alcohol II (164 mg, 0.61 mmol) en DMSO

- seca (6 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de argón se añadió hidruro sódico (29 mg, 0.73 mmol, suspensión comercial al 60% en aceite mineral). Después de 30 min a esta temperatura se añadió bromuro de 4-nitrobencil (171 mg, 0.79 mmol), yoduro de tetrabutilamonio (23 mg, 0.06 mmol) y éter 15-corona-5 (10 µL, 0.08 mmol). La disolución azul resultante se calentó a 80 °C durante 48 h. La suspensión obtenida se diluyó con dietil éter (5 mL) y con agua (15 mL). Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con dietil éter (3 x 20 mL). La fase orgánica reunida se secó (Na_2SO_4 anh.), filtró y concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (70% diclorometane/hexanos) para dar lugar a 60 mg (24%) del éter VII en forma de sólido amarillo pálido. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -172^\circ$ (c 2.0 en CHCl_3); $^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3 , δ) 8.21 (d, 2H, J 8.8), 7.50 (d, 2H, J 8.8), 6.15 (ddd, 1H, J 9.8, 1.7 y 1.0), 5.78 (ddd, 1H, J 9.8, 3.2 y 1.1), 4.77 (s, 2H), 4.73 (m, 1H), 3.98 (t, 1H, J 3.2), 2.42 (ddd, 1H, J 10.6, 5.2 y 1.8), 2.37 (d, 1H, J 10.6), 0.90 (s, 9H); 0.17 (s, 3H) y 0.14 (s, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (63 MHz, CDCl_3 , δ) 175.3, 147.5, 144.9, 138.9, 127.7, 124.2, 123.7, 75.0, 73.4, 72.4, 70.9, 37.7, 25.5, 17.9 y -3.1; IR(NaCl)/ cm^{-1} 1793; EM-IQ⁺ (m/z) 406 (MH^+); HRMS calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{NSi}$ (MH^+): 406.1686, encontrado 406.1676.



Preparación de la **(1*R*,3*R*,4*R*)-1-hidroxi-4-(4'-nitrobencíloxi)ciclohex-5-en-1,3-carbolactona (VIII).** A una disolución del silitéter **VII** (95 mg, 0.23 mmol), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, en 2 mL de THF seco, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0.25 mL, 0.25 mmol, disolución comercial 1.0 M en THF). Despues de agitar 30 min a dicha temperatura, se aciduló con 10% HCl y se extrajo la fase orgánica con diclorometano (3 x 15 mL). La fase orgánica reunida se secó (Na_2SO_4 anh.), se filtró y concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (diétil éter) para dar lugar a 29 mg del alcohol **VIII** en forma de aceite amarillo pálido (43%). $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -265.5^\circ$ (c 1.2, en CHCl_3); ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3 , δ) 8.22 (d, 2H, J 8.7), 7.51 (d, 2H, J 8.7), 6.17 (d, 1H, J 9.8), 5.82 (ddd, 1H, J 9.8, 3.3 y 1.0), 4.81 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.02 (t, 1H, J 3.3), 3.35 (s ancho, 1H) y 2.44 (m, 2H); ^{13}C -RMN (63 MHz, CDCl_3 , δ) 177.2, 147.6, 144.8, 137.4, 127.7, 125.1, 123.8, 74.5, 73.4, 72.2, 71.0 y 36.9; IR (NaCl)/ cm^{-1} 3405 y 1784; EM-IQ $^+$ (m/z) 292 (MH^+); HRMS calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}$ (MH^+): 292.0821, encontrado 292.0826.

15



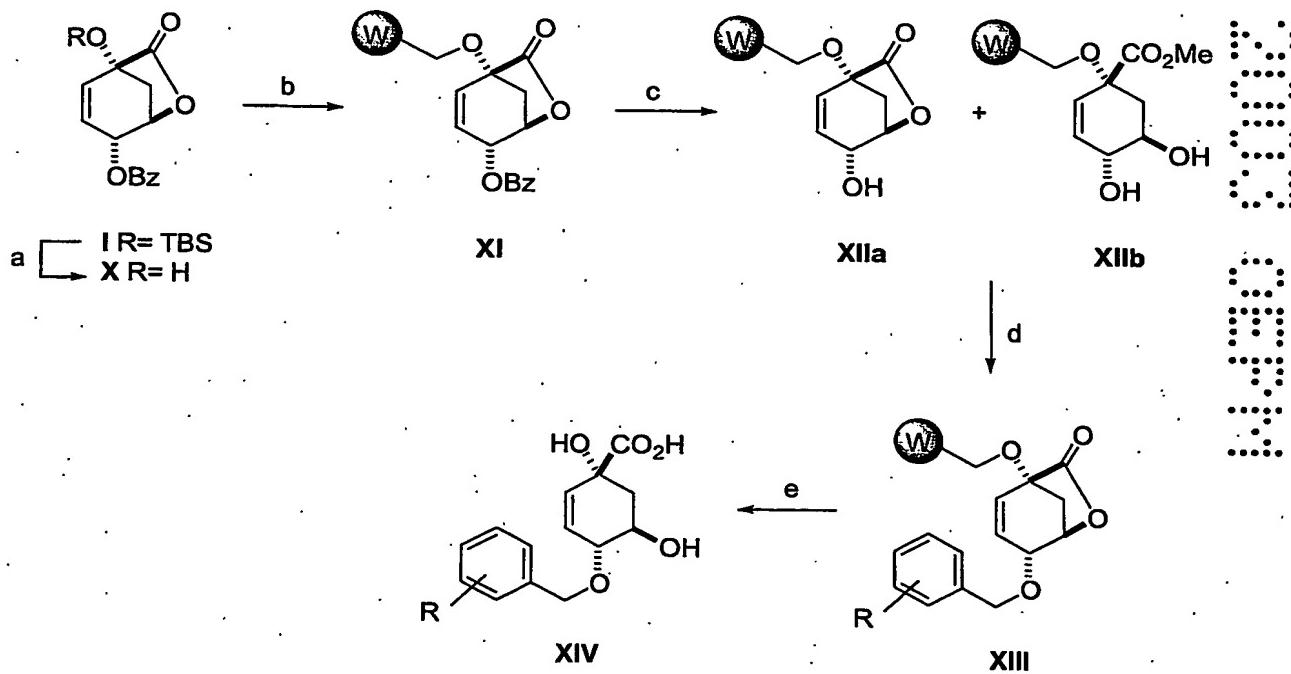
20

Preparación del ácido **(1*R*,3*R*,4*R*)-1,3-dihidroxi-4-(4'-nitrobencíloxi)ciclohex-5-en-1-carboxílico (IX).** Una disolución de la carbolactona **VIII** (28 mg, 0.10 mmol) en 1 mL de THF y 0.5 mL de una disolución acuosa 0.5 M de hidróxido de litio se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución resultante se diluyó con agua miliQ (5 mL) y se trató con Amberlita IR-120 (H^+) hasta pH 6. Se filtró y lavó la resina con agua miliQ (15 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar lugar a 23 mg del ácido **IX** (74%) en forma de sólido amarillo pálido. $[\alpha]^{25}_{\text{D}} -121^\circ$ (c 1.1, en CH_3OH); ^1H -RMN (250 MHz, CD_3OD , δ) 8.20 (d, 2H, J 8.8), 7.65 (d, 2H, J 8.8), 5.93 (dd, 1H, J 10.0 y 1.8), 5.73 (d, 1H, J 10.0), 4.84 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.93 (dt, 1H, J 7.9 y 1.8) y 2.07 (m, 2H); ^{13}C -RMN (63 MHz, CD_3OD , δ) 176.8, 147.6, 147.1, 130.4, 129.3, 128.1, 123.4, 81.1, 73.5, 70.4, 68.2 y 40.2; IR (KBr)/ cm^{-1} 3528 y 1596; EM-IQ $^+$ (m/z) 310 (MH^+); HRMS calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_7$ (MH^+): 310.0928, encontrado 310.0928.

EJEMPLO 3.

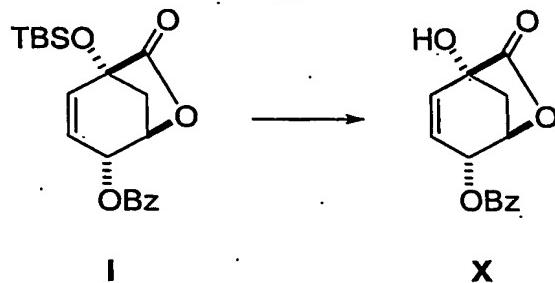
Los ácidos ciclohexénicos (**XIV**) se prepararon siguiendo la segunda estrategia sintética en fase sólida, y empleando como sustancias de partida la carbolactona **X**, la resina poliestirénica BromoWang y el correspondiente bromuro de bencilo derivado. Así, el 5 tratamiento de la carbolactona **I** con fluoruro de tetrabutilamonio proporciona el alcohol **X** que por tratamiento con hidruro sódico y posterior reacción con la resina poliestirénica bromoWang conduce al éter **XI**. La desprotección del grupo benzoilo se realiza por tratamiento del éter **XI** con cianuro potásico y da lugar a la resina **XII** en forma de carbolactona **XIIa** y de ester metílico **XIIb**. El tratamiento de la resina **XII** con hidruro 10 sódico y posterior reacción con los correspondientes bromuros de bencílicos da lugar a los éteres **XIII**. Finalmente los ácidos deseados **XIV** se obtienen mediante un proceso en tres etapas que consiste en primer lugar la rotura del enlace con la resina por tratamiento con ácido trifluoroacético, hidrólisis básica de la lactona y finalmente tratamiento con una resina de intercambio iónico la Amberlita IR-120.

15



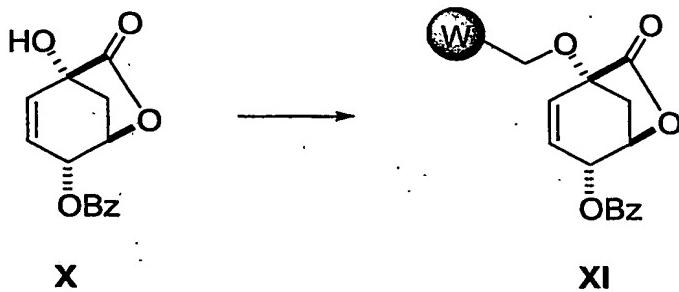
- (a) TBAF, THF, 0 °C; (b) 1. HNa, DMF, 0 °C; 2. resina BromoWang, Bu_4NI , 15-corona-5, 80 °C; (c) KCN, MeOH, t.a.; (d) 1. HNa, DMF, 0 °C; 2. R-fenil- CH_2Br , Bu_4NI , 15-corona-5, 80 °C; (e) 1. 50% TFA/DCM, 2. LiOH, THF, t.a., 3. Amberlita IR-120 (H^+).

20



Preparación de la (*1R,3R,4R*)-4-benzoiloxi-1-hidroxiciclohex-5-en-1,3-carbolactona (X).

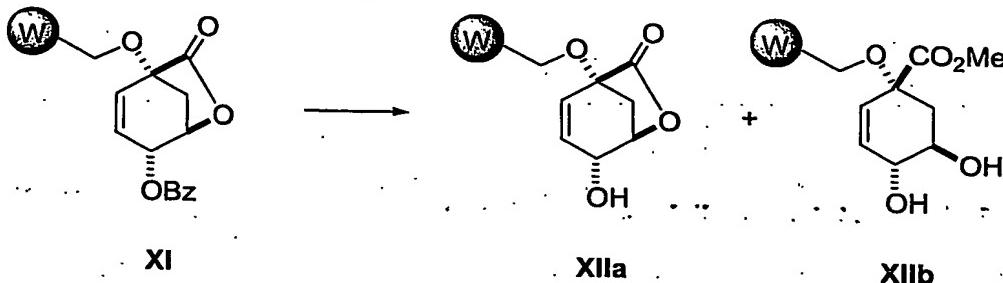
A una disolución del compuesto I (2.16 g, 5.78 mmol) en 80 mL de THF seco, bajo argón y a 5 0 °C, se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (6.4 mL, 6.36 mmol, disolución comercial 1.0 M en THF). Después de agitar durante 30 minutos se aciduló con 10% HCl (20 mL) y se extrajo la fase orgánica con diclorometano (x3). La fase orgánica reunida se secó (Na₂SO₄ anhidro), se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante una cromatografía rápida en gel de sílice (75% dietil éter/hexanos) y se recristalizó de hexanos para dar lugar a 1.38 g del alcohol X en forma de microcristales blancos (92%). [α]²⁵_D -103° (c 0.6 en CHCl₃); P.f. 104-105 °C (hexanos); ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃, δ) 8.03 (dd, 2H, J 8.5 y 1.4), 7.60 (m, 1H), 7.46 (t, 1H, J 7.5), 6.30 (d, 1H, J 9.7), 5.88 (ddd, 1H, J 9.7, 3.3 y 1.1), 5.54 (t, 1H, J 3.0), 4.90 (m, 1H), 3.79 (s ancho, 1H), 2.55 (ddd, 1H, J 11.7, 5.2 y 1.7) y 2.49 (d, 1H, J 11.7); ¹³C-RMN (63 MHz, CDCl₃, δ) 177.1, 165.2, 138.6, 133.7, 129.8, 128.9, 128.6, 124.2, 74.3, 73.3, 66.1 y 37.2; IR (KBr)/cm⁻¹ 3478, 1775 y 1722; EM-IQ⁺ (m/z) 261 (MH)⁺; HRMS calcd. para C₁₄H₁₃O₅ (MH⁺): 261.0763, encontrado 261.0755. Anal. calcd. para C₁₄H₁₂O₅: C, 64.60; H, 4.65. Encontrado: C, 64.60; H, 4.65.



Preparación de la resina XI. A una disolución del alcohol X (1.43 g, 5.48 mmol) en DMF seca (25 mL), a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añadió hidruro sódico (264 mg, 6.60 mmol, suspensión comercial al 60% en aceite mineral). Después de 30 min la suspensión resultante se añadió vía cánula a una suspensión a 0 °C y bajo atmósfera inerte, de la resina

poliestirénica BromoWang (1.4 g, ~1.6 mmol/g, ~2.24 mmol) en DMF seca (16 mL). Se añadió a continuación éter 15-corona-5 (60 μ L, 0.32 mmol) y la suspensión resultante se agitó suavemente a dicha temperatura durante 30 min y se calentó a 80 °C durante 48 h. Se filtró y lavó la resina obtenida con DMF (3 x 20 mL), (3:1) DMF/agua (3 x 10 mL), THF (3 x 10 mL)

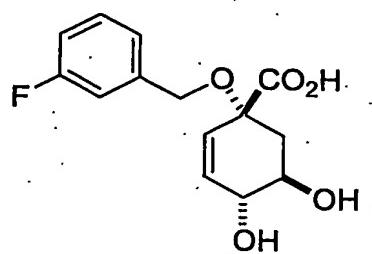
- 5 y diclorometano seco (2 x 10 mL) para dar lugar a 1.4 g de la resina **XI** en forma de granos marrones. IR (gel)/cm⁻¹ 1794, 1718 y 1611; ¹³C-RMN (gel, 63 MHz, CDCl₃, δ) 137.0, 133.6, 129.5, 114.6, 73.6, 70.0, 67.5, 40.4 y 34.0.



Preparación de la resina XII. A una suspensión de la resina **XI** (1.1 g, ~1.3 mmol) en THF

- 10 seco (6 mL) se añadió una disolución de cianuro potásico (136 mg, 2.09 mmol) en metanol (2 mL). La suspensión resultante se burbujeó con argón durante 2 h a temperatura ambiente. Se filtró y lavó la resina con THF (3 x 15 mL), metanol (3 x 15 mL), THF (3 x 15 mL) y diclorometano seco (2 x 10 mL). Se obtuvo ~1 g de la resina **XII** en forma de granos marrones. IR (gel/cm⁻¹) 3392, 1792, 1732 y 1604; ¹³C-RMN (gel, 63 MHz, CDCl₃, δ) 129.6, 114.6, 70.2, 67.4, 53.4 y 40.4.

A continuación se indican los datos de algunos compuestos obtenidos usando el procedimiento antes mencionado:

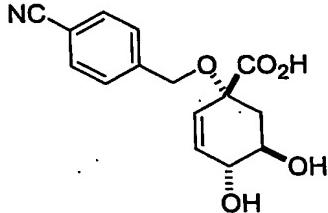


XIVa

Ácido (1*R*,3*R*,4*R*)-1-(3'-fluorobenciloxy)-3,4-dihidroxiciclohex-5-en-1-carboxílico (XIVa).

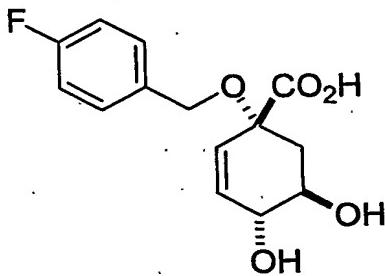
- 20 [α]²⁵_D +11° (c 0.6 en H₂O); ¹⁹F-RMN (282 MHz, D₂O, δ) 111.8 (dt, 1F, *J* 9.6 y 5.6); ¹H-RMN (250 MHz, D₂O, δ) 7.61 (m, 1H), 7.43-7.26 (m, 3H), 6.23 (d, 1H, *J* 10.1), 6.14 (dd, 1H, *J* 10.1 y 1.8), 4.72 (s, 2H), 4.31 (dt, 1H, *J* 8.2 y 1.7), 4.08 (ddd, 1H, *J* 12.2, 3.7 y 8.2), 2.44 (ddd, 1H, *J* 13.6, 3.0 y 1.1) y 2.19 (dd, 1H, *J* 13.6 y 12.2); ¹³C-RMN (63 MHz, D₂O, δ) 175.2, 162.9 (*J* 242), 140.6 (*J* 7), 134.6, 130.6 (*J* 8), 127.2,

124.5 (*J* 3), 115.4 (*J* 21), 115.1 (*J* 21), 80.0, 72.7, 69.6, 67.1 y 38.2; IR (KBr)/cm⁻¹ 3400, 1716 y 1592; EM-IQ⁺ (*m/z*) 265 (MH⁺-H₂O); HRMS calcd. para C₁₄H₁₄O₄F (MH⁺): 265.0876, encontrado 265.0870.



XIVb

- 5 Ácido (1*R*,3*R*,4*R*)-3,4-dihidroxi-1-(4'-ciano)benciloxiciclohex-5-en-1-carboxílico (XIVb). P.f. 81-82 °C; [α]²⁵_D +18° (c 0.6 en CH₃OH); ¹H-RMN (250 MHz, CD₃OD, δ) 7.66 (d, 2H, *J* 8.3), 7.55 (d, 2H, *J* 8.3), 6.01 (d, 1H, *J* 10.1), 5.87 (dd, 1H, *J* 10.1 y 2.0), 4.64 (d, 1H, *J* 12.3), 4.56 (d, 1H, *J* 12.3), 3.98 (dt, 1H, *J* 7.8, 2.0 y 1.8), 3.86 (ddd, 1H, *J* 7.8, 11.5 y 3.6), 2.26 (ddd, 1H, *J* 13.3, 2.2 y 3.6) y 1.98 (dd, 1H, *J* 11.5 y 13.3); ¹³C-RMN (63 MHz, CD₃OD, δ) 177.2, 146.4, 135.7, 133.1, 129.3, 128.3, 119.8, 111.9, 80.8, 74.1, 70.9, 67.1 y 39.7; IR (KBr)/cm⁻¹ 3410, 2232 y 1716; EM-IQ⁺ (*m/z*) 272 (MH⁺-H₂O); HRMS calcd. para C₁₅H₁₄NO₄ (MH⁺): 272.0923, encontrado 272.0930.

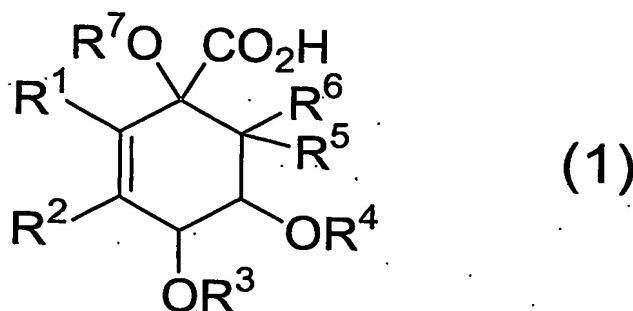


XIVc

- 15 Ácido (1*R*,3*R*,4*R*)-1-(4'-fluorobenciloxy)-3,4-dihidroxiciclohex-5-en-1-carboxílico (XIVc). [α]²⁵_D +9° (c 1.0 en H₂O); ¹⁹F-RMN (282 MHz, D₂O, δ) 112.6 (tt, 1F, *J* 9.1 y 5.2); ¹H-RMN (250 MHz, D₂O, δ) 7.32 (dd, 2H, *J* 7.7 y 5.7), 7.04 (t, 2H, *J* 8.7), 5.91 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.03 (dd, 1H, *J* 8.2 y 1.2), 3.78 (ddd, 1H, *J* 11.6, 8.2 y 3.45), 2.15 (dd, 1H, *J* 13.6 y 3.45) y 1.90 (t, 1H, *J* 13.6 y 11.6); ¹³C-RMN (63 MHz, D₂O, δ) 177.8, 162.7 (*J* 242), 134.8, 133.8, 131.1 (*J* 8), 127.0, 115.6 (*J* 21), 80.3, 72.7, 69.6, 67.2 y 38.0; IR (KBr)/cm⁻¹ 3420, 1716 y 1605; EM-IQ⁺ (*m/z*) 265 (MH⁺-H₂O); HRMS calcd. para C₁₄H₁₄O₄F (MH⁺): 265.0876, encontrado 263.0880.

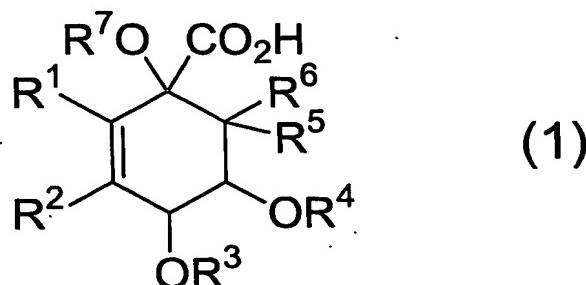
21
REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de fórmula (1), caracterizados por:

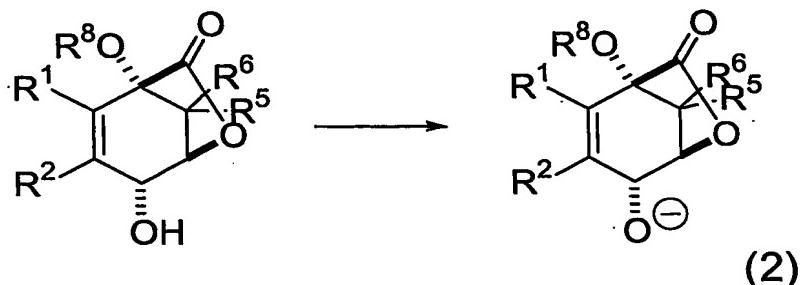


- 5 - R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 pueden ser un átomo de hidrógeno, un grupo aciloxi, alquioxi, ariloxi, alquiltio, alquilamina, alquilnitro, alquilazido, alquifosfato, alquilcarboxi, ariltio, alquílico con cadenas de C1-C10 o un grupo benciloxi en el que el anillo aromático puede estar sustituido por uno o varios radicales, idénticos o diferentes, elegidos entre grupos halógeno, alquilo polihalogenados, nitro, azido, amino, fosfato, carboxi, ciano, amida, tiol, tioester, guanidinio, tioéter, alcohol, alcoxi o alquilo con cadenas de C1-C10. Los radicales pueden ser alquílico lineal o ramificado de 1-10 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquinilo de 3 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 4 a 6 átomos de carbono, o bicicloalquílico de 7 a 10 átomos de carbono; estando sustituidos eventualmente estos radicales por uno o varios sustituyentes,
- 10 15 idénticos o diferentes, elegidos entre los átomos de halógeno y los radicales hidroxí, amino, tiol, azido, nitro, fosfato, alcoxi que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, piperidinilo, morfolinilo, indol, furano, piperazinilo-1 (eventualmente sustituido en -4 por un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o por un radical fenilalquilo, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono), cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, cicloalquenilo de 4 a 6 átomos de carbono, fenilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxcarbonilo, halógeno, amino o amida, cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un radical fenilo, eventualmente sustituido por uno o varios radicales, idénticos o distintos, elegidos entre los radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono halogenados o no, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o grupos halógenos, nitro, azido, fosfato, amino, ciano, carboxi, amida, tiol, tioester, guanidinio, tioéter, alcohol, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un radical heterocíclico nitrogenado saturado o insaturado que contiene 5 ó 6 miembros, eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, entendiéndose que los radicales cicloalquilo, cicloalquenilo o bicicloalquilo pueden estar eventualmente sustituidos por uno o varios radicales alquílicos que contienen de
- 20 25 30 1 a 4 átomos de carbono.

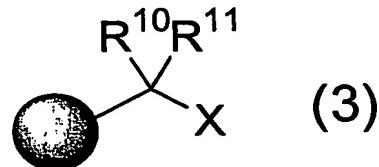
2.- Un procedimiento (procedimiento I) para la preparación de los compuestos de fórmula (1), caracterizado, como transformaciones sintéticas más destacadas, por las siguientes etapas:



- 5 a) la alquilación del alcóxido portador del anillo ciclohexénico, de fórmula general (2),

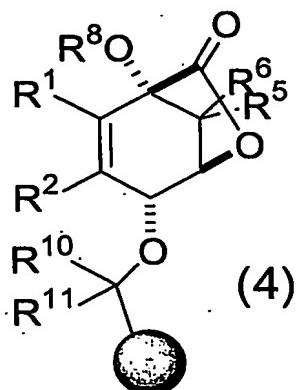


con resinas electrófilas de fórmula general (3),

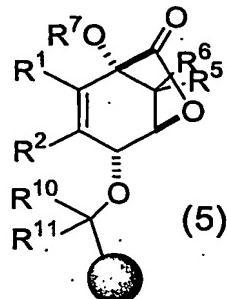


10

obteniéndose como producto de reacción compuestos de fórmula general (4), en los que los grupos R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^8 , R^{10} y R^{11} presentan las características estructurales indicadas en la reivindicación 1, y el grupo X puede ser un halógeno, un grupo sulfonato, cualquier otro grupo saliente o un grupo carbonilo:

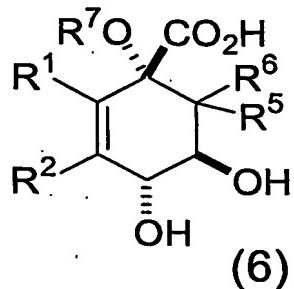


b) la alquilación de los compuestos de fórmula general (4), de la anterior etapa a), en un disolvente inerte, para obtener los éteres de fórmula general (5),



5 en los que los grupos R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^{10} y R^{11} tienen las características descritas anteriormente, y el grupo R^7 presenta las características estructurales indicadas en la reivindicación 1.

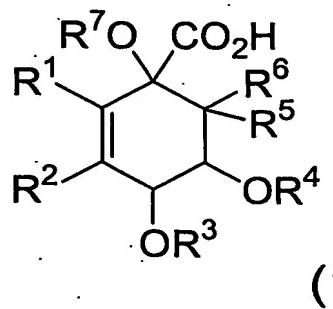
c) reacción de rotura de la resina seguida de hidrólisis de la lactona, obteniéndose productos de fórmula general (6),



10

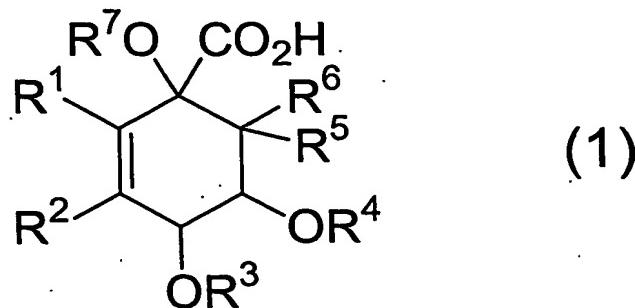
en los que los grupos R^1 , R^2 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado dado anteriormente.

d) Las posteriores modificaciones de grupos funcionales, tales como, oxidaciones, reducciones, esterificaciones, alquilaciones, isomerizaciones, etc., para dar lugar a los 15 compuestos de fórmula general (1),

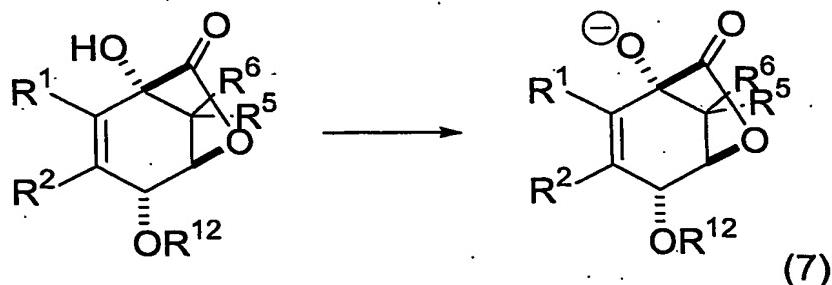


en los que los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado dado anteriormente en la reivindicación 1.

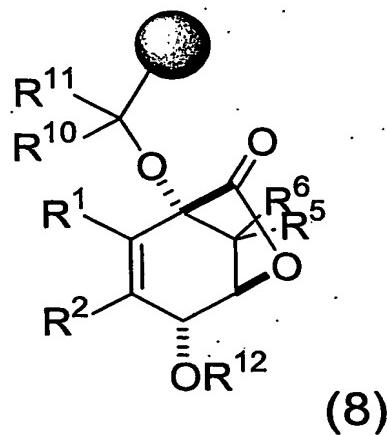
3.- Un procedimiento (procedimiento II) para la preparación de los compuestos de fórmula (1), caracterizado, como transformaciones sintéticas más destacadas, por las siguientes etapas:



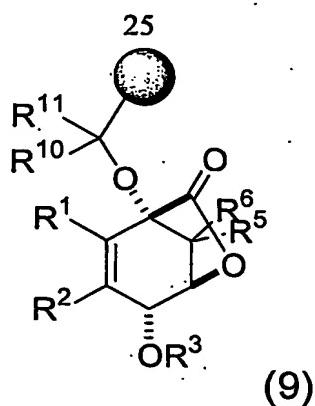
- 5 a) la alquilación del alcóxido portador del anillo ciclohexénico, de fórmula general (7),



- con resinas electrófilas de fórmula general (3), anteriormente descritas en la reivindicación 2, obteniéndose como producto de reacción compuestos de fórmula general (8), en los que los grupos R¹, R², R⁵, R⁶, R¹⁰, R¹¹ y R¹² presentan las características estructurales indicadas en la
10 reivindicación 1, y el grupo X presenta las características indicadas en la reivindicación 2:

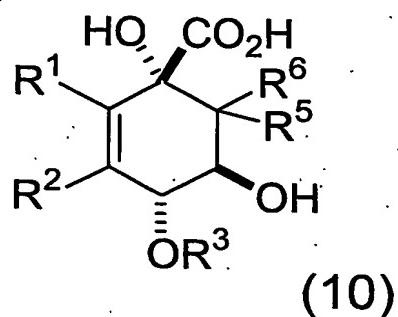


- b) la alquilación de los compuestos de fórmula general (8), de la anterior etapa a), en un disolvente inerte, para obtener los éteres de fórmula general (9),



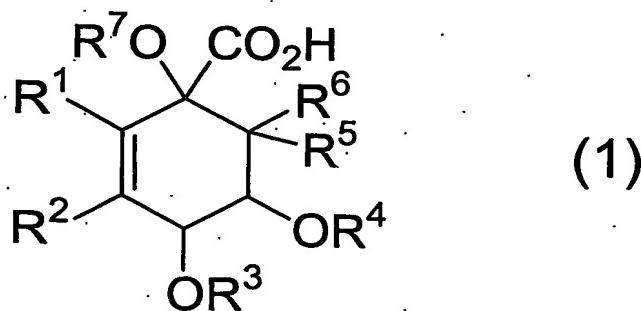
en los que los grupos R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^{10} y R^{11} tienen las características descritas anteriormente; y el grupo R^3 presenta las características estructurales indicadas en la reivindicación 1.

- 5 c) reacción de rotura de la resina seguida de hidrólisis de la lactona, obteniéndose productos de fórmula general (10),



en los que los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^5 y R^6 tienen el significado dado anteriormente.

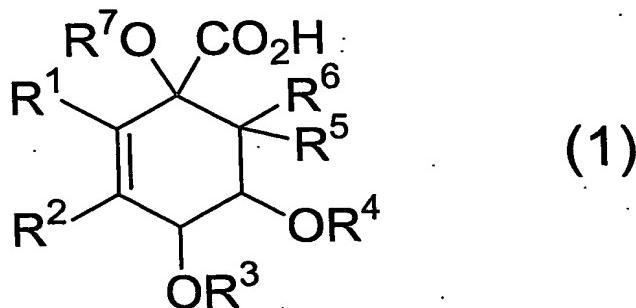
- 10 d) Las posteriores modificaciones de grupos funcionales, tales como, oxidaciones, reducciones, esterificaciones, alquilaciones, isomerizaciones, etc., para dar lugar a los compuestos de fórmula general (1),



15

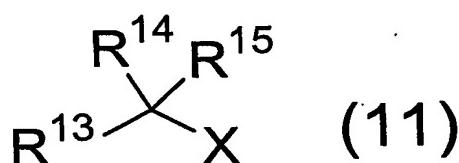
en los que los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado dado anteriormente en la reivindicación 1.

4.- Un procedimiento (procedimiento III) para la preparación de los compuestos de fórmula (1), caracterizado, como transformaciones sintéticas más destacadas, por las siguientes etapas:



5

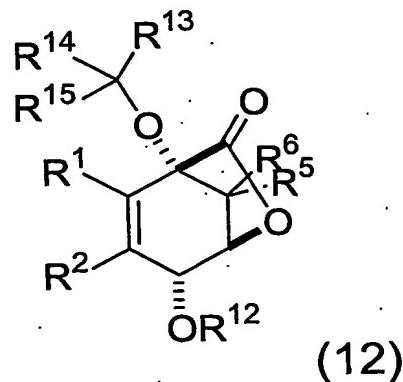
a) la alquilación del alcóxido portador del anillo ciclohexénico, de fórmula general (7) anteriormente indicado en la reivindicación 3, con electrófilos de fórmula general (11),



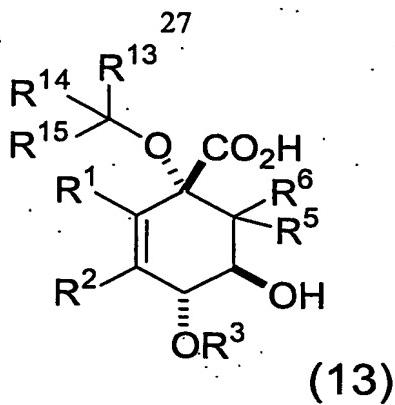
10

obteniéndose como producto de reacción compuestos de fórmula general (12), en los que los grupos R¹, R², R⁵, R⁶, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ presentan las características estructurales indicadas en la reivindicación 1, y el grupo X puede ser un halógeno, un grupo sulfonato, cualquier otro grupo saliente o un grupo carbonilo:

15

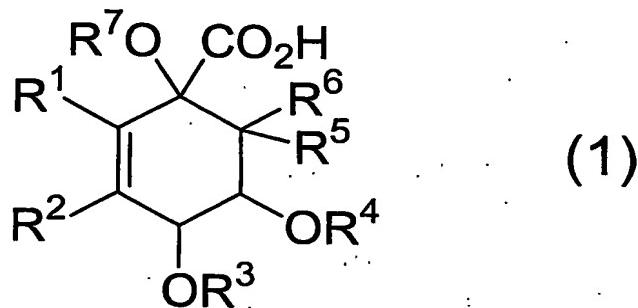


b) reacción de hidrólisis de la lactona, obteniéndose productos de fórmula general (13),



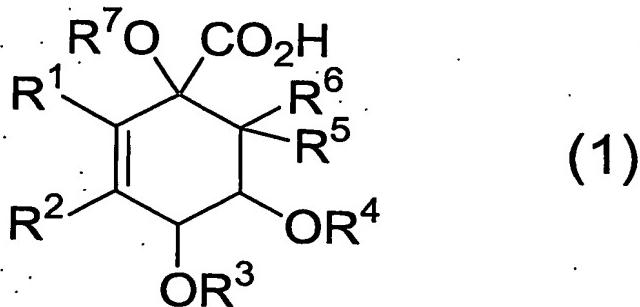
en los que los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^{13} , R^{14} y R^{15} tienen el significado dado anteriormente.

5. c) Las posteriores modificaciones de grupos funcionales, tales como oxidaciones, reducciones, esterificaciones, alquilaciones, isomerizaciones, etc., para dar lugar a los compuestos de fórmula general (1),



en los que los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado dado anteriormente en la reivindicación 1.

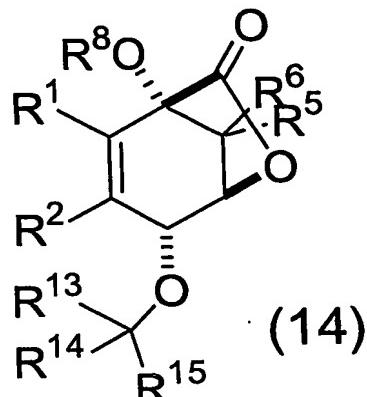
- 5.- Un procedimiento (procedimiento IV) para la preparación de los compuestos de fórmula (1), caracterizado, como transformaciones sintéticas más destacadas, por las siguientes etapas:



15

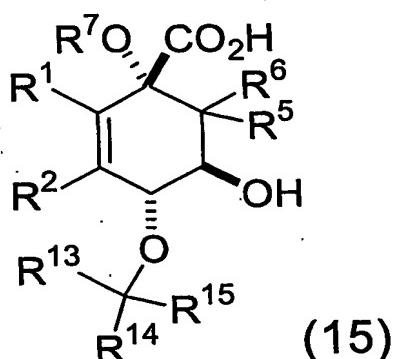
- a) la alquilación del alcóxido portador del anillo ciclohexénico, de fórmula general (2), con electrófilos de fórmula general (11), anteriormente indicados en las reivindicaciones 2 y

4, respectivamente, obteniéndose como producto de reacción compuestos de fórmula general (14), en los que los grupos R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^8 , R^{13} , R^{14} y R^{15} presentan las características estructurales indicadas en la reivindicación 1,



5

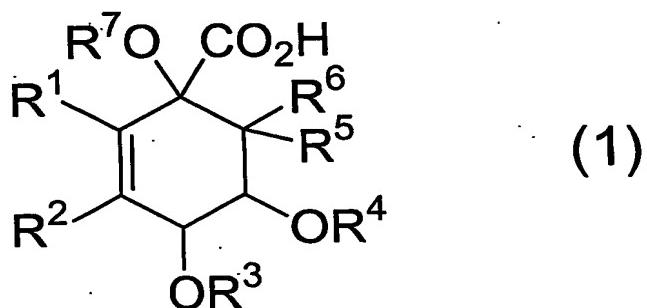
b) reacción de hidrólisis de la lactona, obteniéndose productos de fórmula general (15),



10

en los que los grupos R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{13} , R^{14} y R^{15} tienen el significado dado anteriormente.

c) Las posteriores modificaciones de grupos funcionales, tales como, oxidaciones, reducciones, esterificaciones, alquilaciones, isomerizaciones, etc., para dar lugar a los compuestos de fórmula general (1),



15 en los que los grupos R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 tienen el significado dado anteriormente en la reivindicación 1.

6.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque contiene como ingrediente activo un compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 y 5, en una mezcla con el adecuado vehículo o transportador.

7.- Uso de los compuestos de fórmula general 1, en la fabricación de una composición farmacéutica antitumoral.

8.- Uso de los compuestos de fórmula general 1, en la fabricación de una composición farmacéutica antifúngica.

9.- Uso de los compuestos de fórmula general 1, en la fabricación de una composición farmacéutica antimicrobiana.

10 10.- Uso de los compuestos de fórmula general 1, en la fabricación de una composición farmacéutica antivírica.

11.- Uso de los compuestos de fórmula general 1, en la fabricación de una composición farmacéutica inmunosupresora.

15 12.- Uso de los compuestos de fórmula general 1, en la fabricación de una composición herbicida.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.